

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Dasar Teori

1. *Candida albicans*

a. Morfologi *Candida albicans*

Spesies *Candida* salah satunya *Candida albicans* merupakan flora normal yang hidup pada mukosa oral, saluran pencernaan dan vagina (Sardiet *al.*,2013). Infeksi vagina dan oral candidiasis diperkirakan terjadi sebanyak 40 juta infeksi per tahunnya (Naglik *et al.*, 2014). *Candida albicans* teridentifikasi dalam biakan spesies berbentuk sel ragi (blastospora atau *yeast*), dan oval (berukuran 3-6 μm). *Candida albicans* memperbanyak diri dengan membentuk tunas yang akan terus memanjang membentuk hifa semu. *Candida albicans* merupakan jamur yang pertumbuhannya cepat yaitu sekitar 48-72 jam. Kemampuan *Candida albicans* tumbuh pada suhu 37°C merupakan karakteristik penting untuk identifikasi. Spesies yang patogen akan tumbuh secara mudah pada suhu 25°C-37°C (Komariah dan Sjam, 2012).

b. Patogenesis *Candida albicans*

Menurut Komariah dan Sjam (2012) terdapat beberapa tahapan patogenesis *Candida albicans* dalam rongga mulut sebagai berikut :

1) Tahap Akuisisi

Tahap akuisisi adalah masuknya sel jamur ke dalam rongga mulut. Umumnya terjadi melalui minuman dan makanan yang terkontaminasi oleh *Candida albicans*.

2) Tahap Stabilitas Pertumbuhan

Tahap stabilitas pertumbuhan adalah keadaan ketika *Candida albicans* yang telah masuk melalui akuisisi dapat menetap, berkembang, dan membentuk populasi dalam rongga mulut. Hal itu berkaitan erat dengan interaksi antara sel jamur dengan sel epitel rongga mulut *hostes*. Pergerakan saliva yang terjadi secara terus menerus mengakibatkan sel *Candida albicans* tertelan bersama saliva dan keluar dari dalam rongga mulut karena saliva memiliki kemampuan untuk menurunkan perlekatan *Candida albicans*. Apabila penghilangan lebih besar dibanding akuisisi maka tidak terjadi kolonisasi. Apabila penghilangan sama banyak dengan akuisisi maka agar terjadi kolonisasi diperlukan faktor predisposisi. Apabila penghilangan lebih kecil dibanding akuisisi maka *Candida Albicans* akan melekat dan bereplikasi, hal ini merupakan awal terjadinya infeksi. Beberapa faktor predisposisi seperti pemakaian gigi palsu, khususnya jika mengakibatkan rasa sakit dan diiringi kondisi rongga mulut yang tidak bersih, dapat menjadi substrat bagi pertumbuhan *Candida albicans*.

3) Tahap Perlekatan (adhesi) dan Penetrasi

Adhesi adalah interaksi antara sel *Candida albicans* dengan sel pejamu yang merupakan syarat berkembangnya infeksi. Kemampuan melekat pada sel inang merupakan tahap penting dalam merusak sel dan penetrasi (invasi) ke dalam sel inang. Enzim fosfolipase yang dimiliki oleh *Candida albicans* akan memberikan kontribusi dalam mempertahankan infeksi. Iritasi fisik karena penetrasi terus menerus dapat menyebabkan luka lokal yang dapat digunakan sebagai jalan masuk jamur.

c. Faktor Penyebab Kolonisasi *Candida albicans*

Beberapa faktor penyebab kolonisasi *Candida* dalam rongga mulut (Komariah dan Sjam., 2012), adalah :

1) Gigi Palsu

Pemakaian gigi palsu, jika mengakibatkan rasa sakit dan diiringi kondisi rongga mulut yang tidak bersih, dapat menjadi substrat bagi pertumbuhan *Candida*. Iritasi fisik karena penetrasi terus menerus dapat menyebabkan luka lokal yang dapat digunakan sebagai jalan masuk jamur.

2) Perubahan Jaringan Epitel

Membran mukosa yang utuh pada rongga mulut berperan sebagai pertahanan fisik yang efektif dalam mencegah penetrasi jamur dan bakteri. Terjadinya penurunan laju pergantian sel epitel seperti pada terapi radiasi atau pengobatan antikanker, maka integritas jaringan

epitel mulut melemah. Hal itu mengakibatkan sel *Candida* lebih mudah melakukan penetrasi ke epitel rongga mulut.

3) Kelainan Endokrin

Menurunnya hormon tertentu merupakan faktor predisposisi untuk terjadinya *Candidiasis* mulut, seperti diabetes mellitus, hipotiroidisme, hipoparatiroidisme, hipoadrenalisme dan penyakit addison. Pasien diabetes asimtomatik ditemukan peningkatan pertumbuhan *Candida* dalam rongga mulut dibandingkan individu sehat.

4) Gangguan Immunitas

Immunitas selular dan humoral merupakan bagian yang terpenting dalam melindungi rongga mulut. Penurunan immunitas akan menyebabkan *Candida* yang bersifat saprofit menjadi patogen. Infeksi *Candida* sering ditemukan pada individu yang mengalami gangguan sistem imun seperti usia yang terlalu muda atau usia lanjut, infeksi HIV dan keganasan.

5) Perokok

Penelitian menunjukkan bahwa merokok tidak memberikan dampak pada jumlah *Candida* secara signifikan. Penelitian lain melaporkan bahwa merokok dapat meningkatkan jumlah *Candida* secara signifikan dari 30% menjadi 70%. Terjadi perubahan lokal pada epitel yang menyebabkan terjadinya kolonisasi *Candida* pada

perokok. Rokok dapat memberikan nutrisi untuk *Candida* namun mekanismenya belum diketahui.

d. Infeksi yang disebabkan oleh *Candida albicans*

Candida albicans dapat menimbulkan serangkaian penyakit pada beberapatempat (Simatupang, 2009), antara lain :

1) Mulut

b) *Thrush*

Penyakit ini biasa terjadi pada bayi yang dapat mengenai selaput mukosa pipi bagian dalam, lidah, *palatum mole* dan permukaan rongga mulut yang tampak sebagai bercak-bercak (pseudomembran). Pseudomembran yang terlepas dari dasarnya akan tampak daerah yang basah dan merah.

c) *Perleche*

Penyakit ini ditandai dengan adanya lesi berupa fisur pada sudut mulut, basah dan dasarnya eritematosa.

2) Genitalia wanita

Candida albicans penyebab yang paling umum dari vuvovaginitis. Hilangnya pH asam merupakan predisposisi timbulnya penyakit tersebut. Keadaan pH normal yang asam akan dipertahankan oleh bakteri vagina. Vulvovaginitis menyerupai sariawan akan tetapi menimbulkan iritasi, gatal yang hebat dan pengeluaran sekret.

3) Genitalia pria

Penderita mendapatkan infeksi oleh karena kontak seksual dengan pasangannya yang menderita vulvovaginitis. Lesi berupa erosi dan pustula yang terdapat pada glandula penis.

4) Kulit

Infeksi ini terdapat pada lapisan kulit terluar dan merupakan bentuk paling sering dari infeksi *Candida*. Infeksi ini sering terjadi pada daerah tubuh yang basah, hangat seperti ketiak, lipat paha, skrotum, atau lipatan-lipatan dibawah payudara.

5) Kuku

Lesi berupa kemerahan, pembengkakan yang tidak bernanah, kuku menjadi tebal, mengeras dan berlekuk-lekuk, kadang berwarna kecoklatan, rasa nyeri dan akhirnya kuku juga dapat tanggal. Infeksi ini biasa mengenai orang-orang yang pekerjaannya berhubungan dengan air.

6) Paru dan organ lain

Infeksi *Candida* dapat menyebabkan infeksi sekunder ke paru-paru, ginjal, jantung, meningen dan organ lainnya.

7) Candidiasis monokutan menahun

Penyakit ini timbul karena adanya kekurangan dari jumlah leukosit atau sistem hormonal. Gambaran klinisnya mirip seperti penderita dengan defek poliendokrin.

e. Pengobatan Infeksi *Candida albicans*.

Pengobatan yang dapat diberikan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan infeksi jamur *Candida albicans* diantaranya adalah sebagai berikut :

Tabel 2.1. Obat-obatan Anti Jamur

<i>DRUG</i>	<i>FORMULATION</i>	<i>DOSE</i>	<i>ADVERSE EFFECT</i>
<i>Anfotericin b</i>	<i>50mg for infusion</i>	<i>100-200mg/6h</i>	<i>Renal, cardiovascular, spinal and neurological</i>
<i>Nystatin</i>	<i>Suspension 60ml Ointment 30g Tablets</i>	<i>4-6ml / 6h 2 to 4 applications / day 2 every 8h</i>	<i>Well tolerated. Uncommon Nausea, vomiting, gastrointestinal effects</i>
<i>Clotrimazole</i>	<i>Gel 1% Tablets 10mg</i>	<i>3 times / day 5 times / day</i>	<i>Occasionally Skin irritation, burning sensation</i>
<i>Mikonazole</i>	<i>Gel</i>	<i>100mg /6h</i>	<i>Uncommon Burning, irritation, nausea, diarrhea,</i>
<i>Ketoconazole</i>	<i>Gel 2% Tablets Suspension 30 or 10cc</i>	<i>3 times/ day 200mg 1-2/day</i>	<i>Nausea, vomiting Abdominal pain.</i>
<i>Fluconazole</i>	<i>Tablets Suspension</i>	<i>50 - 100mg/day 10mg/ml</i>	<i>Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain.</i>
<i>Itraconazole</i>	<i>Capsule</i>	<i>100-200mg/day</i>	<i>Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain.</i>

Sumber : *Questa et al, 2014*

2. Flukonazol

a. Definisi

Flukonazol merupakan suatu hidrofilik dari sintetik triazol, terdapat dalam bentuk oral dan parenteral (Lubis, 2008). Flukonazol

termasuk antifungi golongan triazol yang ditemukan pada tahun 1982 dan pertama diperkenalkan di Eropa kemudian di Amerika Serikat. Bentuk sediaannya adalah kapsul 50 mg, 150 mg, dan injeksi 200 mg/100 ml (Kemenkes, 2013).

b. Mekanisme Kerja

Flukonazol bekerja dengan menghambat sintesis ergosterol pada membran sel jamur, yang bekerja dengan menghambat sistem enzim *sitokrom P-450 14- α -demethylase* dan bersifat fungistatik. Flukonazol paling efektif terhadap jamur *Candida*, *Coccidioides immitis* dan *Cryptococcus neoformans*. Walaupun flukonazol efektif terhadap spesies *Candida* akan tetapi memiliki sifat resistan terhadap *Candida krusei* dan *Candida glabrata* (Lubis, 2008).

c. Farmakokinetik

Flukonazol secara cepat dan sempurna diserap melalui gastrointestinal. Bioavailabilitas oral flukonazol melebihi 90% pada orang dewasa. Konsentrasi puncak plasma dicapai setelah 1 atau 2 jam pemberian oral dengan eliminasi waktu paruh plasma \pm 30 jam (20–50 jam) setelah pemberian oral. Absorbsinya tidak dipengaruhi oleh kadar asam lambung. Metabolisme flukonazol ini terjadi di hepar dan akan diekskresikan melalui urine. Flukonazol berifat hidrofilik sehingga sangat banyak ditemukan di dalam cairan tubuh juga terkandung dalam keringat dalam konsentrasi tinggi (Lubis, 2008).

d. Dosis

Dosis mikonazol untuk candidiasis orofaringeal diberikan dosis 200 mg pada hari pertama dan hari selanjutnya 100 mg/hari selama 2 minggu. *Candidiasis esofageal* 200 mg pada hari pertama dan diteruskan pada hari selanjutnya 100 mg/hari selama 3 minggu. *Candidiasis vulvovaginal* 150 mg dosis tunggal (Lubis, 2008).

e. Efek Samping

Efek samping yang sering dijumpai adalah masalah gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, sakit pada abdominal juga sakit kepala. Efek samping lain yaitu hipersensitivitas hepatotoksik, trombositopenia dan efek pada sistem saraf pusat (Lubis, 2008).

3. Mikonazol**a. Definisi**

Mikonazol adalah agen anti jamur spektrum luas yang berasal dari golongan imidazol (Sanap dan Mohanta, 2014). Mikonazol biasa digunakan untuk pengobatan dermatofitosis, pitiriasis versikolor, candidosis oral, kutaneus, dan genital (Lubis, 2008).

b. Mekanisme Kerja

Kerja mikonazol dengan cara kombinasi dari dua mekanisme yaitu yang pertama dengan menghambat biosintesis ergosterol, yang akan menyebabkan lisis membran sel jamur karena perubahan di kedua membrannya yakni integritas dan fluiditas dan yang kedua melalui perusakan langsung membran sel jamur (Sanap dan Mohanta, 2014).

Mekanisme kerja mikonazol pada tingkat membran adalah dengan cara menghambat enzim *cytochrome P 450* sel jamur, *lanosterol 14 demethylase* sehingga terjadi kerusakan sintesa ergosterol dan selanjutnya terjadi ketidak normalan membran sel (Collins *et al.*, 2011).

c. Farmakokinetik

Sebuah studi farmakokinetik dari 18 sukarelawan sehat menunjukkan konsentrasi saliva maksimum rata-rata 15 mcg / ml pada 7 jam setelah penempatan tablet. Sebuah paparan mikonazol pada saliva rata-rata dari 55,23 mcg. jam / mL diperkirakan dari AUC (0-24 jam). Waktu paruh tablet bukal mikonazol adalah 24 jam. Penyerapan sistemik tablet bukal mikonazol adalah terbatas. Konsentrasi plasma berkisar antara 0,5 sampai 0.83 mcg / mL (Collins *et al.*, 2011).

d. Dosis

Dosis mikonazol untuk pengobatan *Candidiasis vaginalis* adalah 200 atau 100 mg yang dimasukkan kedalam vagina selama 7 atau 14 hari berturut-turut. Pengobatan *Candidiasis oral* diberikan oral gel 125 mg 4 kali sehari. Kemudian untuk pengobatan infeksi jamur dikulit digunakan mikonazol krim 2%. Dosis lamanya pengobatan tergantung dari kondisi pasien, biasanya diberikan selama 2–4 minggu dan dioleskan 2 kali sehari (Lubis, 2008).

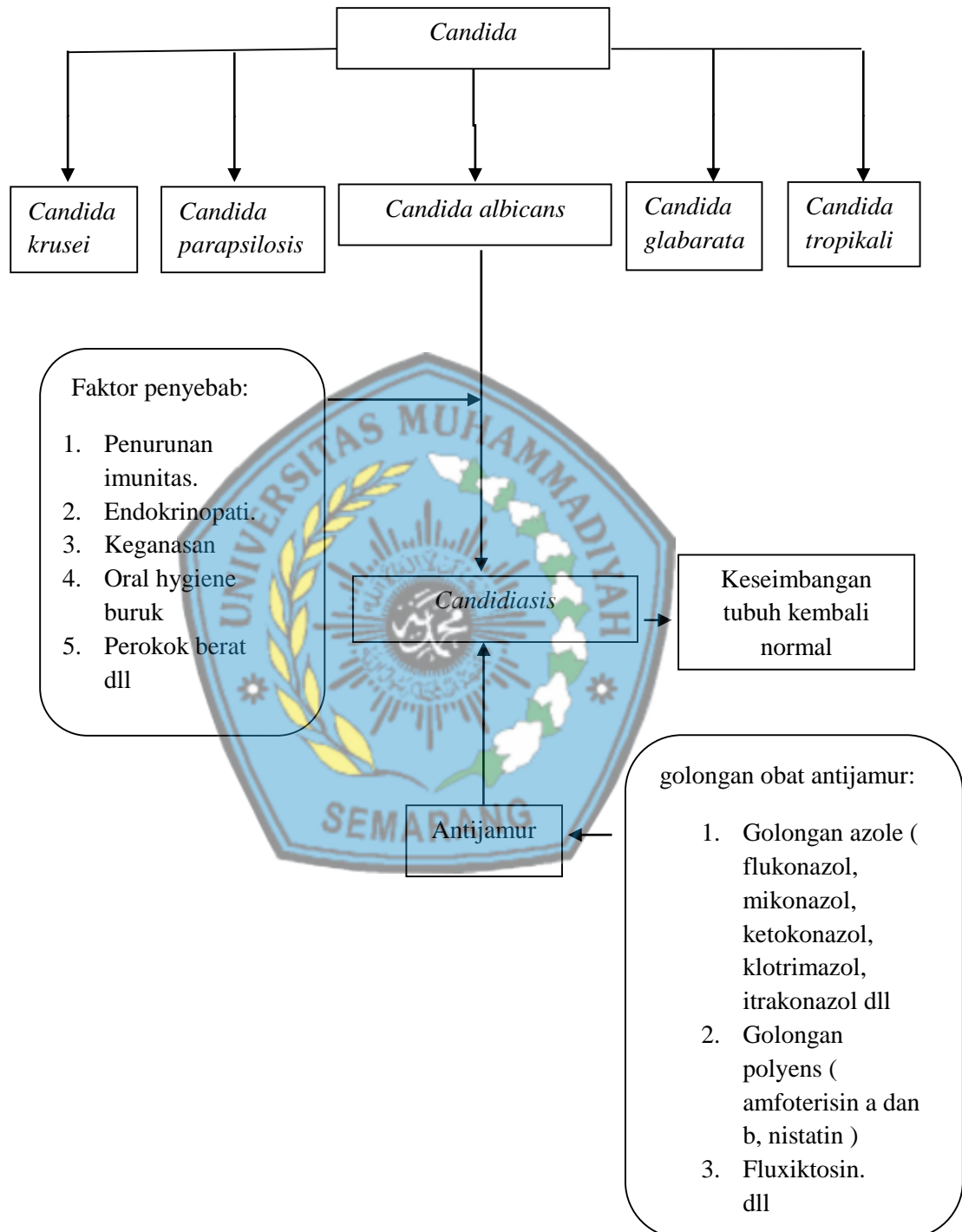
e. Efek samping

Berikut adalah beberapa efek samping mikonazol :

- 1) Mual, muntah, gatal, sensasi tidak menyenangkan pada mulut dan pruritus.
- 2) Hasil tes fungsi hati yang abnormal. Tingkat SGOT dilaporkan tinggi pada sekitar 15% pasien dalam uji klinis.
- 3) Sediaan krim, supositoria atau tablet vagina menimbulkan sensasi terbakar, poliuria, gatal, nyeri dan edema.
- 4) Sediaan krim yang digunakan pada kulit umumnya mempunyai efek samping seperti rasa panas, eritema, edema, gatal, rasa seperti terbakar, pedih, urtikaria, dan kejadian iritasi umum lainnya.

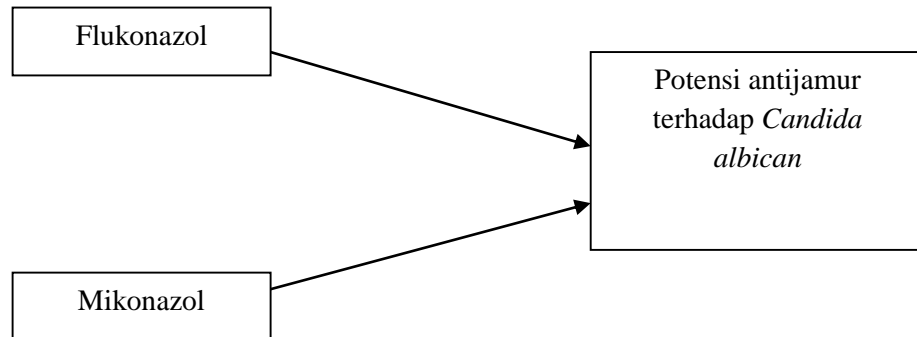


B. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori.

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Terdapat perbedaan daya hambat anti jamur flukonazol dan mikonazol terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans*.



